

Preditores Clínicos, Bioquímicos e Genéticos e Incidência de Eventos Adversos após o Diagnóstico de Doença Coronária

Autores: Pereira, Andreia¹; Palma dos Reis, Roberto²; Monteiro, Joel¹; Neto, Micaela¹; Rodrigues, Ricardo¹; Henriques, Eva¹; Rodrigues, Mariana¹; Guerra, Graça¹; Ornelas, Ilídio¹; Freitas, Carolina¹; Pereira, Décio¹; Mendonça, Maria Isabel¹

1) HOSPITAL CENTRAL DO FUNCHAL – PORTUGAL

2) FACULDADE DE CIÊNCIAS DE LISBOA

VÁRIOS FACTORES E MARCADORES BIOQUÍMICOS TÊM SIDO UTILIZADOS PARA A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DAS POPULAÇÕES.

PRETENDE-SE COMPARAR FACTORES DE RISCO STANDARD COM MARCADORES BIOQUÍMICOS E GENÉTICOS NA OCORRÊNCIA DE EVENTOS SECUNDÁRIOS APÓS O 1º DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CORONÁRIA (DC) POR ANGIOGRAFIA.

Preditores de MACE e DC:



CONTEXTO

OBJETIVO

MATERIAL E MÉTODOS

RESULTADOS

CONCLUSÕES

- 1549 doentes com DC epicárdica significativa (>50% em pelo menos um vaso)
- Idade média $53,3 \pm 8,0$ e
- 79,1% do sexo masculino
- Seguimento médio de 55,4 meses (Amplitude interquartil de 23,7 – 82,8)

- Determinaram-se:
 - Morte cardiovascular;
 - MACE composto – EAM+TVR+TLR+OLR;
 - MACE global – Morte CV+EAM+TVR+TLR+OLR

Preditores de MACE e DC:

CONTEXTO

OBJETIVO

MATERIAL E MÉTODOS

RESULTADOS

CONCLUSÕES

Tabela 1 – Características gerais da população (MACE global)

VARIÁVEIS	MACE GLOBAL (MORTE CV+EAM+TVR+TLR+OLR)		VALOR P
	SIM (n=361)	NÃO (n=1188)	
Sexo masculino, n (%)	291 (80,6)	934 (78,6)	0,416
Idade, anos	53,4 ± 7,7	53,3 ± 8	0,877
Exercício físico [◇] , n (%)	105 (29,1)	463 (39)	0,001
Abuso de álcool*, n (%)	87 (24,1)	172 (14,5)	<0,0001
Fumador, n (%)	156 (43,2)	564 (47,5)	0,155
HTA, n (%)	262 (72,6)	841 (70,8)	0,512
VOP>10m/s, n (%)	76 (21,1)	232 (19,5)	0,525
Diabetes, n (%)	145 (40,2)	382 (32,2)	0,005
Dislipidemia, n (%)	332 (92)	1068 (89,9)	0,243
IMC>30kg/m ² , n (%)	134 (37,1)	385 (32,4)	0,097
Frequência cardíaca, bat./min.	70,3 ± 12,9	68,3 ± 12,3	0,007
Score genético multiplicativo	0,66 ± 0,7	0,67 ± 0,7	0,920
Score genético aditivo	24,6 ± 3,5	24,3 ± 3,7	0,207

MACE – Major adverse cardiovascular events; CV – Cardiovascular; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; TVR – Target vessel revascularization; TLR – Target lesion revascularization; OLR – Other vessel revascularization; HTA – Hipertensão arterial; VOP – Velocidade de onda de pulso; IMC – Índice de massa corporal; [◇]>40 min/semana; *>300gr por semana; Valores contínuos expressos pela média ± desvio padrão; Estatisticamente significativo para p<0,05.

Preditores de MACE e DC:

CONTEXTO

OBJETIVO

MATERIAL E MÉTODOS

RESULTADOS

CONCLUSÕES

Tabela 2 – Outras variáveis relevantes para MACE global

VARIÁVEIS	MACE GLOBAL (MORTE CV+EAM+TVR+TLR+OLR)		VALOR P
	SIM	NÃO	
PAS	136,9 ± 19,8	138,3 ± 21	0,265
PAD	81,2 ± 11,3	83 ± 11,9	0,010
≥3 vasos (CAT), n (%)	134 (37,1)	296 (24,9)	<0,0001
Dupla AA, n (%)	105 (29,2)	543 (45,9)	<0,0001
Angina estável, n (%)	79 (21,9)	252 (21,2)	0,785
Estatinas, n (%)	89 (68,5)	398 (73,7)	0,228

MACE – Major adverse cardiovascular events; CV – Cardiovascular; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; TVR – Target vessel revascularization; TLR – Target lesion revascularization; OLR – Other vessel revascularization; PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; CAT – Cateterismo; AA – Anti-agregação; Valores contínuos expressos pela média ± desvio padrão. Estatisticamente significativo para $p < 0,05$.

Preditores de MACE e DC:

CONTEXTO

OBJETIVO

MATERIAL E MÉTODOS

RESULTADOS

CONCLUSÕES

Tabela 3 – Características bioquímicas da população (MACE global)

VARIÁVEIS	MACE GLOBAL (MORTE CV+EAM+TVR+TLR+OLR)		VALOR P
	SIM (n=361)	NÃO (n=1188)	
Hemoglobina, g/dl	14,6 (9,1 – 18,2)	14,6 (8,6 – 18,2)	0,666
Plaquetas, 10 ³ /μl	216 (68 - 626)	215 (44 - 893)	0,794
Leucócitos, 10 ³ /μl	7,1 (3,4 – 24,6)	7,1 (3,1 – 18,5)	0,208
Fibrinogénio, mg/dl	393 (153,3 - 832)	385 (91 - 761)	0,105
Lp (a)>25mg/dl, n (%)	187 (51,8)	523 (44)	0,009
Apo B>90mg/dl, n (%)	227 (62,9)	649 (54,6)	0,006
Homocisteína, μmol/L	12,8 (4 – 48,7)	12,1 (3,7 – 220,2)	0,003
>10, n (%)	281 (77,8)	877 (73,8)	0,124
Creatinina, mg/dl	1 (0,4 - 8)	1 (0,4 – 10,2)	0,843
Clearance Cr.*, ml/min	93,3 (10,8 – 217,7)	94,1 (11,4 – 223,9)	0,957
Clearance Cr. <60 ml/min, n (%)	35 (9,7)	87 (7,3)	0,143
PCR, mg/L	3,5 (0,2 - 694)	2,7 (0,1 - 418)	<0,0001
>3, n (%)	194 (53,7)	443 (37,3)	<0,0001

MACE – Major adverse cardiovascular events; CV – Cardiovascular; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; TVR – Target vessel revascularization; TLR – Target lesion revascularization; OLR – Other vessel revascularization; *(Cockcroft-Gault); PCR – Proteína C reativa; Valores contínuos expressos pela mediana (mínimo - máximo); Estatisticamente significativo para $p < 0,05$.

Preditores de MACE e DC:

CONTEXTO

OBJETIVO

MATERIAL E MÉTODOS

RESULTADOS

CONCLUSÕES

Tabela 4 – Variantes genéticas associadas com MACE composto (Univariada)

		MACE (EAM+TVR+TLR+OLR)		Modelos				
Genes		Sim (n=321)	Não (n=1228)	Dominante	Recessivo	Aditivo	Multiplicativo	Co-dominante
TCF21	GG	17 (5,3%)	121 (9,9%)	1,955	1,272	1,301	1,292	2,102
	CG	136 (42,4%)	538 (43,8%)	(1,158 - 3,299)	(0,994 - 1,627)	(1,067 - 1,585)	(1,063 - 1,570)	(1,230 - 3,592)
	CC	168 (52,3%)	569 (46,3%)	<i>p=0,011</i>	<i>p=0,055</i>	<i>p=0,009</i>	<i>p=0,010</i>	<i>p=0,007</i>
KIF6	AA	149 (46,4%)	546 (44,5%)	0,924	1,494	1,058	1,060	1,357
	AG	122 (38,0%)	547 (44,5%)	(0,722 - 1,183)	(1,052 - 2,121)	(0,884 - 1,268)	(0,883 - 1,273)	(0,936 - 1,968)
	GG	50 (15,6%)	135 (11,0%)	<i>p=0,531</i>	<i>p=0,024</i>	<i>p=0,536</i>	<i>p=0,530</i>	<i>p=0,107</i>
HNF4A	CC	237 (73,8%)	827 (67,3%)	0,731	0,220	0,710	0,719	0,205
	CG	82 (25,5%)	367 (29,9%)	(0,555 - 0,963)	(0,053 - 0,921)	(0,551 - 0,915)	(0,560 - 0,922)	(0,049 - 0,861)
	GG	2 (0,6%)	34 (2,8%)	<i>p=0,026</i>	<i>p=0,023</i>	<i>p=0,008</i>	<i>p=0,009</i>	<i>p=0,030</i>
APOE	E2	244 (76,0%)	894 (72,8%)	0,845	0,312	0,808	0,803	0,305
	E3	74 (23,1%)	298 (24,3%)	(0,635 - 1,124)	(0,096 - 1,021)	(0,626 - 1,043)	(0,619 - 1,040)	(0,093 - 1,000)
	E4	3 (0,9%)	36 (2,9%)	<i>p=0,246</i>	0,042	<i>p=0,102</i>	<i>p=0,095</i>	<i>p=0,050</i>

MACE – Major adverse cardiovascular events; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; TVR – Target vessel revascularization; TLR – Target lesion revascularization; OLR – Other vessel revascularization; Estatisticamente significativo para $p < 0,05$.

Preditores de MACE e DC:

CONTEXTO

OBJETIVO

MATERIAL E MÉTODOS

RESULTADOS

CONCLUSÕES

Tabela 5 – Regressão logística* para prever MACE composto (EAM+TLR+TVR+OLR)

VARIÁVEIS	ODDS RATIO (IC 95%)	VALOR P
Exercício físico	0,739 (0,563 – 0,970)	0,029
Abuso álcool	1,689 (1,234 – 2,312)	0,001
Tabaco	0,737 (0,569 – 0,955)	0,021
Apo B	1,005 (1,002 – 1,009)	0,004
Glicose	1,002 (1,000 – 1,005)	0,034
PCR	1,005 (1,001 – 1,008)	0,005
TCF21	-----	0,018
CG	1,840 (1,060 – 3,195)	0,030
CC	2,162 (1,252 – 3,736)	0,006
HNF4A	-----	0,050
CG	0,813 (0,611 – 1,082)	0,156
GG	0,218 (0,052 – 0,923)	0,039
Constante	0,077	<0,0001

**Método Forward Wald (SPSS vs. 19.0) em que saíram da equação as variáveis: Diabetes; Frequência cardíaca; Leucócitos; Fibrinogénio; Homocisteína; Lp (a) – Lipoproteína (a) e o gene APOE. MACE – Major adverse cardiovascular events; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; TVR – Target vessel revascularization; TLR – Target lesion revascularization; OLR – Other vessel revascularization; IC – Intervalo de confiança; Estatisticamente significativo para $p < 0,05$.*

Preditores de MACE e DC:

CONTEXTO

OBJETIVO

MATERIAL E MÉTODOS

RESULTADOS

CONCLUSÕES

Tabela 6 – Variáveis associadas com MACE global (Morte CV+EAM+TLR+TVR+OLR)

VARIÁVEIS	ODDS RATIO (IC 95%)	VALOR P
Diabetes	1,416 (1,111 – 1,806)	0,005
Constante	0,268	<0,0001

Regressão logística com o Método Forward Wald (SPSS vs. 19.0) em que saíram da equação as variáveis: Tabagismo; Hipertensão arterial; Dislipidemia; Score genético. MACE – Major adverse cardiovascular events; CV – Cardiovascular; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; TVR – Target vessel revascularization; TLR – Target lesion revascularization; OLR – Other vessel revascularization; IC – Intervalo de confiança; Estatisticamente significativo para $p < 0,05$.

Tabela 7 – Variáveis associadas com MACE global (Morte CV+EAM+TLR+TVR+OLR)

VARIÁVEIS	ODDS RATIO (IC 95%)	VALOR P
Sedentarismo	1,574 (1,204 – 2,058)	0,001
Abuso álcool	1,832 (1,351 – 2,484)	<0,0001
Frequência cardíaca	1,010 (1,000 – 1,021)	0,048
PAD	0,981 (0,970 – 0,992)	0,001
DC 3 vasos	1,572 (1,209 – 2,044)	0,001
Dupla AA	0,491 (0,377 – 0,640)	<0,0001
PCR \geq 3	1,758 (1,365 – 2,262)	<0,0001
Constante	0,404	0,081

Regressão logística com o Método Forward Wald (SPSS vs. 19.0) ajustada para: Diabetes; Lp (a); Apo B; Homocisteína; Score genético aditivo. MACE – Major adverse cardiovascular events; CV – Cardiovascular; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; TVR – Target vessel revascularization; TLR – Target lesion revascularization; OLR – Other vessel revascularization; PCR – Proteína C reativa; IC – Intervalo de confiança; Estatisticamente significativo para $p < 0,05$.

MORTALIDADE CV: SOBREVIDA

CONTEXTO

OBJETIVO

MATERIAL E MÉTODOS

RESULTADOS

CONCLUSÕES

**Tabela 8 – Regressão de Cox* para Morte CV
(FRT + Score aditivo)**

VARIÁVEIS	HAZARD RATIOS (IC 95%)	VALOR P
Score aditivo ≥24	1,692 (1,121 – 2,554)	0,012
Diabetes	1,833 (1,254 – 2,679)	0,002

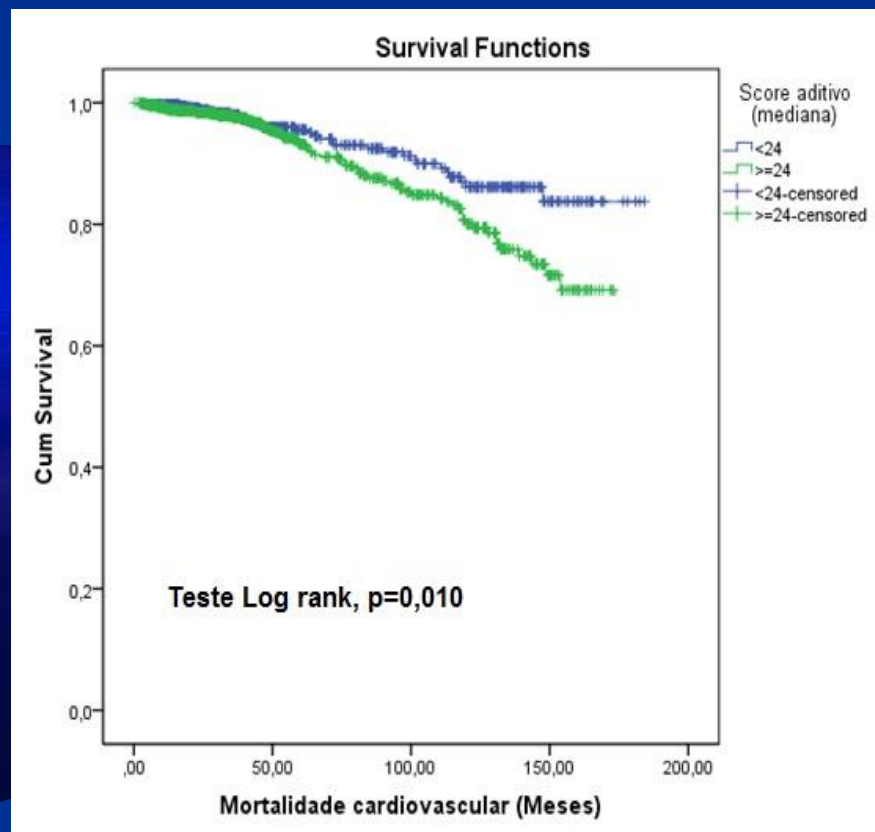
*Método Forward Wald (SPSS vs. 19.0) em que saíram da equação as variáveis: Tabagismo; Hipertensão arterial; Dislipidemia. CV – Cardiovascular; IC – Intervalo de confiança; Estatisticamente significativo para $p < 0,05$.

**Tabela 9 – Regressão de Cox* para Morte CV
(Variáveis significativas na univariada + Score aditivo)**

VARIÁVEIS	ODDS RATIO (IC 95%)	VALOR P
Idade	1,058 (1,029 – 1,086)	<0,0001
Abuso álcool	1,890 (1,225 – 2,916)	0,004
Frequência cardíaca	1,041 (1,028 – 1,056)	<0,0001
PCR≥3	1,523 (1,003 – 2,311)	0,048

*Método Forward Wald (SPSS vs. 19.0) em que saíram da equação as variáveis: Sedentarismo; Diabetes; Plaquetas; Leucócitos; Apo B; Homocisteína; Creatinina Clearance; Score aditivo. CV – Cardiovascular; IC – Intervalo de confiança; Estatisticamente significativo para $p < 0,05$.

Kaplain Meier (Morte Cardiovascular)



Preditores de MACE e DC:

CONTEXTO

OBJETIVO

MATERIAL E MÉTODOS

RESULTADOS

CONCLUSÕES

- Um score de risco genético elevado (≥ 24 alelos de risco) foi associado com menor sobrevida após o diagnóstico de DC.
- O gene TCF21 apresentou risco significativo de eventos relacionados com a revascularização enquanto o gene HNF4A foi protector.
- A DC mais complexa, menor controlo da FC, PAD mais baixa e PCR elevada foram preditores multivariados do endpoint global.
- Dos FRT modificáveis, o sedentarismo e acentuado consumo de álcool foram associados com eventos no seguimento.
- O score de risco genético para DC não foi preditor independente de eventos no endpoint global.